



Tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) therapie voor het gevorderd melanoom

T.T.P. Seijkens

Immunotherapie met checkpointremmers en doelgerichte therapie met BRAF/MEK-remmers hebben de behandeling van patiënten met een gevorderd melanoom in het afgelopen decennium gerevolutioneerd. Ondanks deze doorbraken is de overlevingskans voor patiënten met gevorderd melanoom na 5 jaar hooguit 50%, hetgeen de noodzaak voor aanvullende therapeutische strategieën benadrukt.

Adoptieve celtherapie met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) is een methode die in de jaren 80 is ontwikkeld. Recente fase II/III-onderzoeken hebben veelbelovende en duurzame effecten van TIL therapie aangetoond bij patiënten met een gevorderd melanoom die resistent zijn tegen behandeling met checkpointremmers en/of BRAF/MEK-remmers. TIL therapie omvat de infusie van een autoloog celproduct bestaande uit intra-tumorale lymfocyten die zijn uitgebreid tot miljarden cellen via een ex vivo kweekproces van 4-6 weken, zonder de noodzaak van genetische modificatie. De heterogene populatie van lymfocyten in het TIL-product herkent vaak meerdere tumor-antigenen, wat een potentieel voordeel is van TIL-therapie in vergelijking met andere adoptieve celtherapieën, zoals T-celreceptor (TCR)- en chimeer-antigeenreceptor (CAR)-T-celtherapieën die doorgaans een enkel (tumor) antigeen herkennen. De reactiviteit van TIL-producten tegen meerdere tumor (neo-)antigenen is een van de redenen is waarom deze therapie kan leiden tot langdurige volledige remissies, terwijl TCR- en CAR-T-celtherapieën tot nu toe bescheidener klinische activiteit hebben bij solide tumoren. Een tweede kenmerk van TIL-therapie is dat ten minste een deel van de T-celreactiviteit gericht is tegen kanker neoanti-

genen die volledig tumorspecifiek zijn, waardoor de kans op onbedoelde toxiciteit, die vaak wordt waargenomen bij CAR-T-celtherapieën voor solide tumoren die gedeelde tumor-geassocieerde antigenen richten, wordt verminderd.

In de presentatie zullen de immunologische principes van TIL therapie worden besproken, alsmede het productieproces en verschillende aspecten van de behandeling. De resultaten van de klinische studies naar TIL therapie bij patiënten met gevorderd melanoom zullen besproken worden om zodoende de plaats voor TIL therapie in de behandeling van patiënten met melanoom te bepalen. Ten slotte zullen enkele andere celtherapeutische opties voor het melanoom besproken worden alsmede strategieën om de effectiviteit van TIL therapie te verbeteren.

CORRESPONDENTIEADRES

Tom Seijkens

E-mail: t.seijkens@nki.nl

Internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam